

①

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 33/52

38

E782-01

DEUTSCHES PATENTAMT



②

Deutsche Kl.: 12 p, 1/10



⑩

Offenlegungsschrift 2034 640

⑪

⑫

Aktenzeichen: P 20 34 640.1

⑬

Anmeldetag: 13. Juli 1970

⑭

Offenlegungstag: 11. Februar 1971

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 8. August 1969

⑰

Land: V. St. v. Amerika

⑱

Aktenzeichen: 848739

⑳

Bezeichnung: p-(Trihalogenmethylchinolylamino)-benziamide und Verfahren zu ihrer Herstellung

㉑

Zusatz zu: —

㉒

Ausscheidung aus: —

㉓

Anmelder: The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich. (V. St. A.)

Vertreter: Beil, Dr. W.; Hoepfner, A.; Wolff, Dr. H. J.; Beil, Dr. H. Chr.;
Rechtsanwälte, 6230 Frankfurt-Höchst

㉔

Als Erfinder benannt: Coverdale, Charles Eugene, Kalamazoo, Mich. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

2034 640

RECHTSANWÄLTE
DR. JUR. DIPL.-CHEM. WALTER BEIL
ALFRED HOEPFNER
DR. JUR. DIPL.-CHEM. H.-J. WOLFF
DR. JUR. HANS CHR. BEIL

623 FRANKFURT AM MAIN-HÖCHST
ADELONSTRASSE 58

2034640

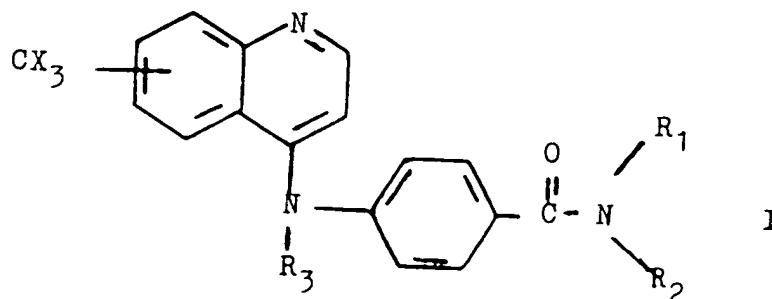
10. Juli 1970

Unsere Nr. 16 443

The Upjohn Company
Kalamazoo, Mich., V.St.A.

p-(Trihalogenmethylchinolylamino)-benzamide und Verfah-
ren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der Erfindung sind p-(Trihalogenmethylchinolyl-
amino)-benzamide der allgemeinen Formel



in der X ein Halogenatom, R_1 und R_2 Wasserstoff oder Alkyl-
reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder zusammen mit dem
Stickstoffatom unsubstituierte, monoalkyl- oder polyalkyl-
substituierte Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin-,
Morpholin-, Piperazin- oder 4-Benzylpiperazinreste darstel-
len und R_3 Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Koh-

009887/2229

lenstoffatomen ist, sowie Säureanlagerungssalze dieser Verbindungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 Wasserstoff ist, werden nach bekannten Methoden hergestellt, z.B. den in den unten angegebenen Literaturstellen beschriebenen Methoden zur Kupplung von p-Aminobenzamiden mit einem 4-Chlorchinolin in einem niederen Alkanol, wie Äthanol, unter Verwendung eines Katalysators aus einem Äquivalent Chlorwasserstoffsäure. Die p-Aminobenzamide erhält man aus den entsprechenden p-Nitrobenzamidinen durch katalytische Hydrierung. Die p-Nitrobenzamide wiederum werden aus den entsprechenden Aminen oder Ammoniak und p-Nitrobenzoylchlorid hergestellt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 ein Alkylrest ist, erhält man durch Behandlung einer Verbindung, in der R_3 Wasserstoff ist, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid, z.B. Methyljodid oder -bromid und einem Alkalimetallhydrid oder einem Alkalimetallamid, z.B. Natriumhydrid oder Natriumamid.

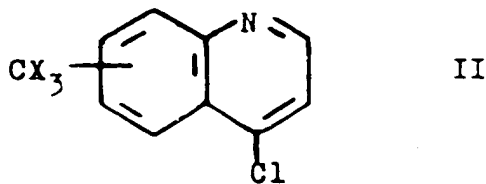
In "Amides of 4-Quinolylaminoacids as Chemotherapeutic Agents" Universität Michigan, Ph.D. Thesis 1967, beschreibt M.H. Fukami 1-[p-[(7-Chlor-4-chinolyl)-amino]-benzoyl]-4-methylpiperazin oder p-[(7-Chlor-4-chinolyl)-amino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid und sein m-Isomeres. Dabei wird eine geringe Wirksamkeit gegen Schistosoma Mansoni cercariae und Plasmodium berghei bei Mäusen in einer subkutanen Dosis von 160 mg/kg angegeben.

Die Erfindung betrifft auch Einheitsdosierungsformen für die systemische Verabreichung an Menschen und wertvolle Warmblütler, wie Hunde, Katzen und andere Haustiere zur

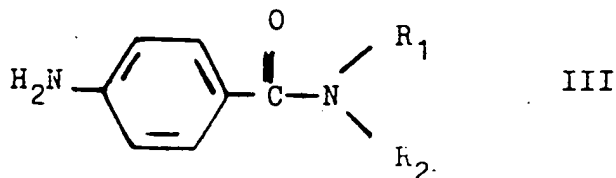
Erzielung einer Blutdrucksenkung und zur Verhinderung von Angstzuständen, die im wesentlichen aus einer wirksamen, nicht-toxischen Menge einer Verbindung der Formel I bestehen.

Beispiele für Halogen in der obigen Formel sind Fluor, Chlor und Brom; Beispiele für Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butylrest und deren Isomere. Beispiele für gesättigte heterocyclische Aminogruppen, die aus den Substituenten R_1 und R_2 und dem Stickstoff-N < gebildet werden, sind außer den bereits genannten die 2,2-Dimethylpyrrolidin-, 2-Äthylpyrrolidin-, 2-Isopropylpyrrolidin-, 2-sec. Butylpyrrolidin-, 2-Methylpiperidin-, 3-Methylpiperidin-, 4-Methylpiperidin-, 2-Butylpiperidin-, 3,4-Diäthylpiperidin-, 2-Methylhexamethylenimin-, 3,6-Dimethylhexamethylenimin-, 2,2-Dibutylhexamethylenimin-, 2-Äthylmorpholin-, 3,3-Dimethylmorpholin-, 2-Äthyl-5-methylmorpholin-, 4-Methylpiperazin-, 2-Methyl-4-benzylpiperazin-, 4-Butylpiperazingruppe und dgl.

Die p-(Trihalogenmethylchinolylamino)-benzamide der allgemeinen Formel I, in der R_3 Wasserstoff ist, können durch Umsetzung eines Trihalogenmethyl-4-chlorchinolins der allgemeinen Formel



in der X die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem p-Aminobenzamid der allgemeinen Formel



hergestellt werden, in der R_1 und R_2 die angegebene Bedeutung haben. Die Umsetzung wird nach bekannten Methoden für die Umsetzung von 4-Chlorchinolinen mit Aminen durchgeführt, z.B. wie in J. Amer. Chem. Soc. Bd. 66, S. 1127 (1944); loc. cit. Bd. 70, S. 1363 (1948) und J. Chem. Soc. S. 1014 (1949) angegeben ist. Vorteilhaft werden die Trihalogenmethyl-4-chlorchinoline der Formel II und die p-Aminobenzamide der Formel III in äquimolaren Mengen in Gegenwart eines inerten Reaktionsmediums umgesetzt, z.B. in einem niederen Alkanol, wie Äthanol, und in Gegenwart eines Katalysators, z.B. der äquimolaren Menge an Chlorwasserstoff, die in Form von konzentrierter Salzsäure in das Reaktionsgemisch eingeführt wird.

Die p-(Trihalogenmethylchinolylamino)-benzamide der Formel I, in der R_3 eine Alkylgruppe ist, können durch Alkylierung von Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in denen R_3 Wasserstoff ist. Z.B. kann eine Verbindung der Formel I, in der R_3 Wasserstoff ist, zuerst mit einem Alkalimetallhydrid oder -amid, z.B. Natriumamid oder Natriumhydrid und dann mit einem Alkylhalogenid behandelt werden. Die Umsetzung wird in Gegenwart eines inerten Reaktionsmediums z.B. von Toluol oder Xylol durchgeführt.

Die Trihalogenmethyl-4-chlorchinoline der Formel II und die p-Aminobenzamide der Formel III, von denen viele bekannt sind, werden nach bekannten Verfahren hergestellt. Z.B. können die Trihalogenmethyl-4-chlorchinoline nach dem

in J. Amer. Chem. Soc. Bd. 69, S. 371 (1947) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Säureanlagerungssalze kann man durch Umsetzung einer freien Base der Formel I mit der stöchiometrischen Menge einer Säure herstellen, z.B. Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Jodwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2,2'-Dihydroxy-1,1'-dinaphthylmethan-3,3'-dicarbonsäure, Cyclohexansulfaminsäure und dgl. Die Umsetzung kann in wässrigen oder nicht-wässrigen Medien, wie Äther, Äthylacetat und dgl. durchgeführt werden.

Wie erwähnt, betrifft die Erfindung auch Einheitsdosierungsformen für die systemische Verabreichung (oral und parenteral) an Menschen und wertvolle Warmblütler, wie Hunde, Katzen und andere Haustiere zur Erzielung unerwartet guter Ergebnisse bei Überdruck und Angstzuständen. Der vorliegend verwendete Ausdruck "Einheitsdosierungsform" bedeutet physikalisch getrennte Einheiten, die sich als Einheitsdosen für die Verabreichung an Menschen und Säugetiere eignen, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge des wesentlichen wirksamen Bestandteils enthält, die so berechnet ist, daß sie in Kombination mit den erforderlichen pharmazeutischen Mitteln, die diesen Bestandteil für die systemische Verabreichung geeignet machen, den gewünschten Effekt erzielt. Beispiele für geeignete Einheitsdosierungsformen gemäß der Erfindung sind Tabletten, Kapseln, oral verabreichbare flüssige Präparate in geeigneten flüssigen Trägern, sterile Präparate in geeigneten flüssigen Trägern für die intramuskuläre und intravenöse Verabreichung, Suppositorien und sterile trockene Präparate für die spätere Herstellung steriler injizierbarer Präparate in einem geeigneten flüssigen Träger. Geeignete feste Verdünnungsmittel oder Träger für feste oral verabreichbare Einheitsdosen sind Fette,

Kohlehydrate, Proteine und mineralische Feststoffe, z.B. Stärke, Saccharose, Kaolin, Dicalciumphosphat, Gelatine, Acacia, Maissirup, Maisstärke, Talkum und dgl..Kapseln, sowohl harte wie weiche, werden mit geeigneten Verdünnungs- und Streckmitteln hergestellt, z.B. eßbaren Ölen, Talkum, Calciumcarbonat und dgl. und auch mit Calciumstearat. Flüssige Präparate für die orale Verabreichung werden mit Wasser oder mit wässrigen Lösungen zubereitet, die vorteilhaft Suspendiermittel enthalten, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Acacia, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol und dgl. Injizierbare Formen müssen steril und soweit flüssig sein, daß sie leicht gespritzt werden können. Diese Präparate müssen unter den Bedingungen der Herstellung und Lagerung beständig sein und enthalten gewöhnlich außer dem Grundlösungs- oder Suspendiermittel Konservierungsmittel, nämlich bakterizide und fungizide Mittel, z.B. Parabene, Chlorbutanol, Benzylalkohol, Phenol, Thimerosal und dgl. In vielen Fällen ist es vorteilhaft, isotonische Mittel, z.B. Zucker oder Natriumchlorid, zuzufügen. Die Träger umfassen auch pflanzliche Öle, Äthanol, Polyole, z.B. Glycerin, Propylenglykol, flüssiges Polyäthylenglykol und dgl. Die festen Präparate für die spätere Herstellung steriler injizierbarer Präparate werden sterilisiert, vorzugsweise mit einem sterilisierenden Gas, z.B. Äthylenoxid. Die vorstehend genannten Träger, Verdünnungsmittel, Streckmittel, Konservierungsmittel, isotonischen Mittel und dgl. stellen die pharmazeutischen Mittel dar, welche die Präparate für die systemische Verabreichung geeignet machen.

Die Einheitsdosierungsformen werden in Übereinstimmung mit der vorstehenden allgemeinen Beschreibung so hergestellt, daß sie etwa 10 bis etwa 1000 mg des wesentlichen wirksamen Bestandteils je Einheitsdosis enthalten, die, wie schon gesagt, in Form eines festen oralen Präparats, einer flüs-

sigen oralen Zusammensetzung oder eines injizierbaren Präparats vorliegen kann, flüssige Präparate und feste trockene Präparate für die spätere Überführung in flüssige injizierbare Präparate eingeschlossen. Die Menge des wesentlichen wirksamen Bestandteils in der Einheitsdosierungsform entspricht der Menge im genannten wirksamen nicht-toxischen Bereich, die ausreicht, um eine Blutdrucksenkung und eine Verhinderung von Angstzuständen zu erreichen. Anders ausgedrückt, einem Träger wird eine Menge des wesentlichen wirksamen Bestandteiles von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 15 mg/kg Körpergewicht zugefügt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1 $p\text{-}[(7\text{-Trifluormethyl-4-chinoly-1})\text{-amino}]\text{-N,N-}$
 (3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid

Eine Mischung aus 6,95 g (0,03 Mol) 4-Chlor-7-trifluormethyl-chinolin [J. Am. Chem. Soc. Bd. 69, S. 371 (1947)] und 6,58 g (0,03 Mol) 4-Methyl-1-(p-aminobenzoyl)-piperazin [J. Org. Chem. Bd. 24, S. 459 (1959)] in 100 ml absolutem Äthanol und 5,3 ml 6 n Salzsäure wird unter Rückfluß und Rühren 16 Stunden erhitzt. Das gekühlte Gemisch wird eingedampft, mit Wasser verdünnt und mit 40 ml 2 n Natriumhydroxid alkalisch gemacht. Dann wird dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, dann mit gesättigter Salzlösung, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über 1 kg Silicagel chromatographiert, wofür man Chloroform-Methanol im Volumverhältnis 6:1 verwendet. Die Hauptbande wird gesammelt, und die Lösungsmittel werden abgedampft. Der Feststoff wird aus Äthanol kristallisiert. Man erhält 7,42 g (Ausbeute 60 %) an $p\text{-}[(7\text{-Trifluormethyl-4-chinoly-1})\text{-amino}]\text{-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid}$; $F = 218,5$ bis 220° C. Die Einengung der Mutterlaugen ergibt

weitere 0,9 g; F = 218 bis 220° C.

Analyse: berechnet für $C_{22}H_{21}F_3N_4O$:

C 63,76; H 5,11, F 13,75; N 13,52;

gefunden: C 64,04; H 5,33; F 14,39; N 13,50

Beispiel 2

Nach dem Verfahren des Beispiels 1, jedoch unter Anwendung anderer p-Aminobenzamide der Formel III anstelle des 4-Methyl-1-(p-aminobenzoyl)-piperazins wurden die folgenden p-(Trihalogenmethylchinolylamino)-benzamide der Formel I erhalten:

p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-tetramethylenbenzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(1,1-dimethyltetramethylen)-benzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(1-isopropyltetramethylen)-benzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(3-methylpentamethylen)-benzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(1-butylpentamethylen)-benzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(2,3-diäthylpentamethylen)-benzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-hexamethylenbenzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(1-methylhexamethylen)-benzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(1-methyl-4-äthyl-3-oxapentamethylen)-benzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(3-butyl-3-azapentamethylen)-benzamid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(3-benzyl-3-azapentamethylen)-benzamid und

p-[7-Trifluormethyl-4-chinoly]-amino]-N,N-(3-azapentamethylen)-benzamid.

Nach dem Verfahren des Beispiels 1 wurden unter Verwendung von 4-Chlor-7-trichlormethyl- und 4-Chlor-7-tribrommethylchinolin anstelle von 4-Chlor-7-trifluormethylchinolin die entsprechenden 7-Tribrommethyl- und 7-Trichlormethylverbindungen erhalten.

Beispiel 3

Nach dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 wurden unter Verwendung von 4-Chlor-5-trifluor-, 4-Chlor-6-trifluor- und 4-Chlor-8-trifluormethylchinolin anstelle von 4-Chlor-7-trifluormethylchinolin die entsprechenden p-[5-Trifluormethyl-4-chinoly]-amino]-, p-[6-Trifluormethyl-4-chinoly]-amino]- und p-[8-Trifluormethyl-4-chinoly]-amino]-N,N-(disubstituierten)Benzamide erhalten.

Beispiel 4 Hydrochlorid

1-(p-Aminobenzoyl)-piperidin und 4-Chlor-7-trifluormethylchinolin werden in äquimolaren Mengen in mit Salzsäure angesäuertem Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält p-[7-Trifluormethyl-4-chinoly]-amino]-N,N-pentamethylen-benzamid-hydrochlorid.

Andere Hydrochloride erhält man nach diesem Verfahren, wenn man das 4-Chlor-7-trifluormethylchinolin durch die anderen in Beispiel 3 verwendeten 4-Chlor-trifluormethyl-4-chinoline ersetzt.

Beispiel 5 p -[(7-Trifluormethyl-4-chinoly1)-amino]-N,N-(3-oxapentamethylen)-benzamid-hydrochlorid

Eine Mischung von je 0,1 Mol 4-(p-Aminobenzoyl)-morpholin und 4-Chlor-7-trifluormethylchinolin in 8 ml konzentrierter Salzsäure und 500 ml absolutem Äthanol wird 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und filtriert. Man erhält p -[(7-Trifluormethyl-4-chinoly1)-amino]-N,N-(3-oxapentamethylen)-benzamid-hydrochlorid.

Beispiel 6 p -[(7-Trifluormethyl-4-chinoly1)-amino]-N-methylbenzamid-hydrochlorid

Eine Mischung aus 0,1 Mol N-Methyl-p-aminobenzamid, 0,1 Mol 4-Chlor-7-trifluormethylchinolin, 10 ml konzentrierter Salzsäure und 500 ml absolutem Äthanol wird 30 Minuten bei etwa 25° C gerührt. Es beginnt ein Niederschlag auszufallen. Das Gemisch wird dann 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird gekühlt und filtriert. Man erhält p -[(7-Trifluormethyl-4-chinoly1)-amino]-N-methylbenzamidhydrochlorid.

Arbeitet man nach dem gleichen Verfahren, verwendet aber anstelle des (p-Aminobenzamid) N-Methyl-p-aminobenzamids (-) so erhält man p -[(7-Trifluormethyl-4-chinoly1)-amino]-benzamid-hydrochlorid.

Beispiel 7 p -[(7-Trifluormethyl-4-chinoly1)-amino]-N,N-dimethylbenzamid

Eine Mischung aus 0,1 Mol N,N-Dimethyl-p-aminobenzamid, 0,1 Mol 4-Chlor-7-trifluormethylchinolin, 8 ml konzentrierter Salzsäure und 500 ml absolutem Äthanol wird 19 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach gibt man 100 ml 2,5 n Natriumhydroxid zu. Das Gemisch wird gekühlt und filtriert und der Filterkuchen aus Methanol umkristallisiert. Man erhält p -[(7-Trifluormethyl-4-chinoly1)-amino]-N,N-dimethylbenzamid.

Beispiel 8 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinoly)l)-N-äthylamino]-
N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid

Eine Mischung aus 0,01 Mol p-[(7-Trifluormethyl-4-chinoly)l)-amino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid, 0,01 Mol Natriumhydrid (als 56 %ige Suspension in Mineralöl) und 150 ml Toluol wird 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Dem Gemisch setzt man 3,12 g Äthyljodid (0,02 Mol) zu und erhitzt noch 3 Stunden unter Rückfluß. Danach wird das Gemisch unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid extrahiert. Beim Eindampfen des Extrakts erhält man p-[(7-Trifluormethyl-4-chinoly)l)-N-äthylamino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid.

Verwendet man Methyljodid und Butyljodid anstelle des Äthyljodids, so erhält man die entsprechenden N-Methylamino- und N-Butylaminoverbindungen.

In jedem der Beispiele 9 bis 21 wird zur Abkürzung das p-[(7-Trifluormethyl-4-chinoly)l)-amino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid als die "wesentliche wirksame Komponente" bezeichnet.

Beispiel 9

1 000 Tabletten für die orale Anwendung, von denen jede 250 mg der wesentlichen wirksamen Komponente enthält, werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente	250 g
Dicalciumphosphat	150 g
Methylcellulose, U.S.P. (15 cps)	6,5 g
Talkum	20 g
Calciumstearat	2,5 g

Die wesentliche wirksame Komponente und das Dicalciumphosphat werden gut gemischt, mit 7,5 %iger wässriger Methyl-

cellulose granuliert, durch ein Sieb Nr. 8 passiert und sorgfältig getrocknet. Die getrockneten Körnchen werden durch ein Sieb Nr. 12 passiert, mit Talkum gemischt und dem Stearat und zu Tabletten verpreßt. Diese Tabletten eignen sich für die Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen in einer Dosierung von 1 Tablette 2 bis 3mal täglich.

Beispiel 10

1 000 Hartgelatine-Kapseln aus 2 Stücken für die orale Anwendung, von denen jede 10 mg der wesentlichen wirksamen Komponente enthält, werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente	10 g
Lactose, U.S.P.	100 g
Stärke, U.S.P.	10 g
Talkum, U.S.P.	5 g
Calciumstearat	1 g

Die feingepulverten Materialien werden sorgfältig gemischt und dann in die Hartgelatine-Kapseln geeigneter Größe eingefüllt.

Eine zufriedenstellende klinische Reaktion erzielt man, wenn man Erwachsenen, die an Überdruck leiden, viermal täglich eine Kapsel verabreicht.

Beispiel 11

Weiche elastische Kapseln aus einem Stück für die orale Anwendung, von denen jede 20 mg der wesentlichen wirksamen Komponente enthält, werden in der üblichen Weise hergestellt, indem man das pulvrige wirksame Material in ausreichend Maisöl dispergiert, um das Material einkapseln zu können.

Für die Behandlung von mäßigem Überdruck bei Erwachsenen ist die Verabreichung von einer Kapsel viermal täglich geeignet.

Beispiel 12

Ein wässriges orales Präparat, das je Teelöffel (5 ml) 25 mg der wesentlichen wirksamen Komponente als Hydrochlorid enthält, wird aus den folgenden Komponenten hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente als Hydrochlorid	50 g
Methylparaben, U.S.P.	7,5 g
Propylparaben, U.S.P.	2,5 g
Saccharin, Natriumsalz	12,5 g
Cyclamat, Natriumsalz	2,5 g
Glycerin	3 000 ml
Tragacanthpulver	10 g
Orangenölgeschmack	10 g
F.D. und C. Orangenfarbstoff	7,5 g
Entionisiertes Wasser zum Auffüllen auf	10 000 ml

Dieses wässrige Präparat eignet sich für die Behandlung von Erwachsenen, die an Depressions- und Angstzuständen leiden, in einer Dosis von 1 Teelöffel viermal täglich.

Beispiel 13

1 000 Tabletten für die orale Verabreichung, von denen jede 10 mg der wesentlichen wirksamen Komponente und 16,2 mg Phenobarbital enthält, werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente, feinstpulverisiert	10 g
Phenobarbital	16,2 g
Lactose	150 g
Stärke	15 g
Magnesiumstearat	1,5 g

Diese Bestandteile werden sorgfältig gemischt und verklumpt. Die Klumpen werden durch Passieren durch ein Sieb zerkleinert, und die erhaltenen Körnchen werden zu Tabletten verpreßt.

Diese Tabletten eignen sich zur Beruhigung überreizter Hunde in einer Dosis von 1 bis 3 Tabletten, je nach dem Gewicht und dem Zustand des Tieres.

Beispiel 14

Eine sterile wässrige für die intramuskuläre Injektion geeignete Suspension, die je ml 100 mg der wesentlichen wirksamen Komponente enthält, wird aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente	10 g
Polyäthylenglycol 4000, U.S.P.	3 g
Natriumchlorid	0,9 g
Polysorbat 80, U.S.P.	0,4 g
Natriummetabisulfit	0,1 g
Methylparaben, U.S.P.	0,18 g
Propylparaben, U.S.P.	0,02 g
Injektionswasser zum Auffüllen auf	100 ml

Diese sterile Injektionsflüssigkeit eignet sich für die Behandlung von Angstzuständen und Furcht vor chirurgischen Eingriffen in einer Dosis von 1 oder 2 ml.

Beispiel 15

1 000 Suppositorien mit einem Gewicht von je 2,5 g, die jeweils 250 mg der wesentlichen wirksamen Komponente enthalten, werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente	250 g
Propylenglycol	165 g
Polyäthylenglycol 4000 zum Auffüllen auf	2 500 g

Die wesentliche wirksame Komponente wird dem Propylenglykol zugesetzt, und das Gemisch wird gemahlen, bis eine einheitliche Dispersion erhalten ist. Das Polyäthylenglykol 4000 wird geschmolzen und die Propylenglykol-Dispersion zugesetzt. Die Suspension wird in Formen gegossen, wo man sie abkühlen und erstarren läßt.

Diese Suppositorien eignen sich für die Behandlung von Angstzuständen nach chirurgischen Eingriffen/von einem Suppositorium zweimal täglich rektal. in einer Dosis

Beispiel 16

1 000 Hartgelatine-Kapseln für die orale Anwendung, von denen jede 25 mg der wesentlichen wirksamen Komponente und 25 mg Hydrochlorthiazid enthält, werden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente, feinstpulverisiert	25 g
Hydrochlorthiazid	25 g
Stärke	125 g
Talkum	25 g
Magnesiumstearat	1,5 g

Für die Behebung mäßigen Überdrucks bei Erwachsenen ist eine Kapsel viermal täglich brauchbar.

Beispiel 17

10 000 gekerbte Tabletten für die orale Anwendung, von denen jede 25 mg der wesentlichen wirksamen Komponente und 0,08 mg Reserpin enthält, werden nach dem Verfahren des Beispiels 13 aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente, feinstpulverisiert	250 g
Reserpin	0,8 g

Lactose	1 500 g
Maisstärke	500 g
Talkum	500 g
Calciumstearat	25 g

Diese Kombination aktiver Materialien senkt bei Erwachsenen in wirksamer Weise den Überdruck. Je nach der Schwere des Zustandes werden dreimal täglich eine halbe bis zwei Tabletten verabreicht.

Beispiel 18 Wässrige Suspension

Eine wässrige Suspension für die orale Verabreichung wird dadurch hergestellt, daß man die wesentliche wirksame Komponente in einer Konzentration von 10 mg/ml in einer wässrigen Lösung suspendiert, die 1 % Natriumcarboxymethylcellulose enthält. Diese Suspension wird zur Erzielung einer Blutdrucksenkung bei nicht-anästhetisierten Ratten mit normalem Blutdruck verwendet. Die Blutdruckmessung bei den Ratten erfolgt direkt über die Aorta mittels einer fest angebrachten Kanüle (Weeks and Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., Bd. 104, S. 646, 1960). Der mittlere arterielle Druck wird vor und 4 bzw. 24 Stunden nach der Verabreichung des Arzneimittels in einer bestimmten Dosis gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Orale Dosis mg/kg	Ratte Nr.	Blutdruck zu Anfang mm Hg	Blutdruckänderung	
			mm Hg 4 Std.	mm Hg 24 Std.
50	643	138	-16	-22
	646	134	-22	-28
	679	128	- 6	-16
	686	<u>130</u>	<u>- 8</u>	<u> 0 </u>
	Durchschn.	133	-13	-17

Orale Dosis mg/kg	Ratte Nr.	Blutdruck zu Anfang mm Hg	Blutdruckänderung mm Hg	
			4 Std.	24 Std.
25	669	142	-22	-22
	678	148	-30	-28
	627	130	- 6	-22
	638	<u>132</u>	<u>-12</u>	<u>-20</u>
	Durchschn.	138	-18	-23
12,5	651	132	- 6	-24
	652	128	- 8	- 6
	660	138	- 8	-24
	665	<u>130</u>	<u>- 4</u>	<u>-12</u>
	Durchschn.	132	- 7	-17
6,25	677	140	-14	-10
	696	140	-14	-14
	697	132	- 8	-10
	710	<u>138</u>	<u>-16</u>	<u>-14</u>
	Durchschn.	138	-13	-12
3,12	672	134	-18	-18
	676	128	+12	- 6
	680	130	0	-10
	690	<u>130</u>	<u>+ 2</u>	<u>- 2</u>
	Durchschn.	131	- 1	- 9
1	692	134	0	- 4
	694	130	- 8	-10
	703	132	+ 2	0
	708	<u>130</u>	<u>0</u>	<u>+ 2</u>
	Durchschn.	132	- 2	- 3

Beispiel 19

Festes Präparat für die orale Verabreichung

Die wesentliche wirksame Komponente wird in einer normalen Diät für Mäuse in einer Konzentration von etwa 0,03 % bis etwa 0,3 % suspendiert. Gruppen männlicher Mäuse von je 18 bis 22 g werden mit einer Grunddiät gefüttert, die verschiedene Konzentrationen der wesentlichen wirksamen Komponente enthält. Die motorische Aktivität wird ermittelt, nachdem die Mäuse 20 Stunden auf Diät gesetzt worden waren. Vier Gruppen aus je zwei Mäusen von jeder Testgruppe wurden in Actophotometer gesetzt. Nach einer 10 Minuten langen Akklimatisierungsperiode wurde die motorische Aktivität für einen Zeitraum von 10 Minuten mit den folgenden Ergebnissen festgestellt:

Konzentration in der Diät, %	24 Stunden Arznei- mittelaufnahme mg/kg	prozentuale Hemmung der motorischen Aktivität
0,03	94	92
0,1	95	96
0,3	47	68

Beispiel 20

10 000 Tabletten für die orale Anwendung, von denen jede 50 mg der wesentlichen wirksamen Komponente und 25 mg Melitracen enthielt, wurden aus den folgenden Bestandteilen nach dem Verfahren des Beispiels 13 hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente, feinstpulverisiert	500 g
Melitracen, gepulvert	250 g
Lactose	1 000 g
Maisstärke	500 g
Talcum	500 g
Calciumstearat	25 g

Diese Tablette eignet sich für die Behandlung von Erwachsenen, die an Depressionen leiden, in einer Dosis von einer Tablette dreimal täglich.

Beispiel 21

10 000 Tabletten für die orale Anwendung, von denen jede 100 mg der wesentlichen wirksamen Komponente und 320 mg Acetaminophen enthält, wurden aus den folgenden Bestandteilen nach dem Verfahren des Beispiels 13 hergestellt:

wesentliche wirksame Komponente, fein gepulvert	1 000 g
Acetaminophen, feingepulvert	3 200 g
Maisstärke	500 g
Talcum	500 g
Calciumstearat	50 g

Diese Tablette eignet sich zur Linderung von Schmerzen und zur Verringerung der Aufregung bei Erwachsenen nach chirurgischen Eingriffen in einer Dosis von 1 oder 2 Tabletten dreimal täglich je nach der Schwere des Zustands.

Beispiel 22

Nach dem Verfahren der Beispiele 9-21 wurden unter Verwendung einer äquivalenten Menge anderer erfindungsgemäßer Verbindungen oder ihrer Säureanlagerungssalze, wie:

p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-pentamethylenbenzamid-hydrochlorid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(3-oxapentamethylen)-benzamid-hydrochlorid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N-methylbenzamid-hydrochlorid;
 p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-dimethylbenzamid;

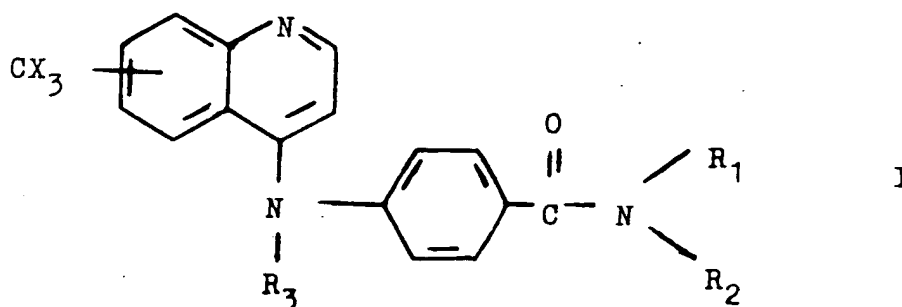
p-[(7-Trifluormethyl-4-chinoly1)-N-äthylamino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid;
p-[(7-Tribrommethyl-4-chinoly1)-amino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid;
p-[(7-Trichlormethyl-4-chinoly1)-amino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid und
p-[(6-Trifluormethyl-4-chinoly1)-amino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid

ähnliche Dosierungsformen hergestellt.

Falls gewünscht, können den Einheitsdosierungsformen gemäß der Erfindung weitere wirksame Bestandteile einverleibt werden. Jede Einheitsdosierungsform kann somit innerhalb der folgenden nicht-toxischen wirksamen Bereiche enthalten: blutdrucksenkende und diuretische Mittel, wie Reserpin (0,05 bis 1 mg), Hydralazin (10 bis 100 mg), Methyldopa (100 bis 250 mg), Guanethidin (10 bis 50 mg), Hydrochlorthiazid (15 bis 50 mg), und Äthorazolamid (50 bis 150 mg); Tranquillizer, antipsychotische und Angstzustände verhindernde Mittel, wie Chlorpromazin (5 bis 50 mg), Thioridazin (5 bis 100 mg), Haloperidol (0,5 bis 5 mg), Meprobumat (100 bis 400 mg), Chlordiazepoxid (5 bis 50 mg), Diazepam (2 bis 15 mg) und Ectylurea (100 bis 300 mg); Barbiturate, wie Phenobarbital (8 bis 60 mg), Butabarbital (8 bis 60 mg) und Amobarbital (16 bis 120 mg); analgetische Mittel, wie Aspirin (150 bis 600 mg) und Acetaminophen (150 bis 600 mg) und antidepressive Mittel, wie Amitriptylin-hydrochlorid (10 bis 50 mg), Methylphenidat-hydrochlorid (5 bis 20 mg), d-Amphetaminsulfat (2 bis 15 mg), Methamphetamin-hydrochlorid (2 bis 15 mg) und Melitracen (15 bis 50 mg).

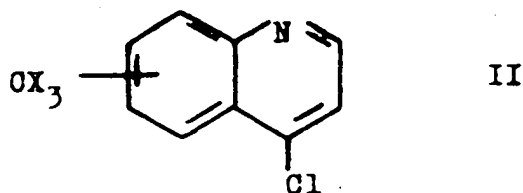
Patentansprüche

- 1) p-(Trihalogenmethylchinolylamino)-benzamide der allgemeinen Formel

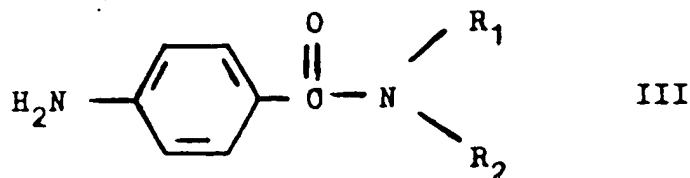


in der X ein Halogenatom, R_1 und R_2 Wasserstoff oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder zusammen mit dem Stickstoffatom unsubstituierte, monoalkyl- oder polyalkylsubstituierte Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimino-, Morpholin-, Piperazin- oder 4-Benzylpiperazinreste darstellen und R_3 Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und deren Säureanlagerungssalze.

2. p-[(7-Trifluormethyl-4-chinolyl)-amino]-N,N-(3-methyl-3-azapentamethylen)-benzamid.
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Gegenwart eines niederen Alkanols und einer äquimolaren Menge Chlorwasserstoffsäure äquimolare Mengen einer Verbindung der allgemeinen Formel



und einer Verbindung der allgemeinen Formel



miteinander umgesetzt, gegebenenfalls die erhaltene Verbindung, in der R_3 Wasserstoff ist, mit einem Alkylhalogenid und einem Alkalimetallhydrid oder Alkalimetallamid behandelt und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in pharmazeutisch geeignete Säureanlagerungssalze umwandelt.

4. Pharmazeutisch geeignete Einheitsdosierungsform für die systemische Verabreichung zur Erzielung blutdrucksenkender und Angstzustände verhindernder Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen aus einer nicht-toxischen Menge von etwa 10 mg bis etwa 1 000 mg einer Verbindung nach Anspruch 1 sowie pharmazeutischen Mitteln, die diese Verbindung für die systemische Verabreichung geeignet machen, besteht.

Für

The Upjohn Company
Kalamazoo, Mich., U.S.A.

009887/2229

009887/2229 Rechtsanwalt